

5.2 Detektion von bioterroristisch relevanten Erregern im stationären Labor: Vorgehen bei klinischen und Umweltproben

Georg Pauli

Zusammenfassung

Der Verdacht eines Anschlages mit biologischen Agenzien kann sich durch das Auftreten einer Häufung an Erkrankungen in bestimmten Bevölkerungsgruppen oder Altersgruppen ergeben, jedoch auch durch Erkrankungen mit in der Region ungewöhnlichen Erregern. Das klinische Bild gibt dabei Hinweise auf die Erreger, die die Erkrankungen verursachen können. Aufgabe des Diagnostiklaboratoriums ist es, Testverfahren zu etablieren und vorzuhalten, die in der Lage sind, die in Frage kommenden Erreger zu identifizieren oder auszuschließen. Als Methode der Wahl bietet sich bei akuter Erkrankung der direkte Erregernachweis an (z. B. Virusisolierung, Antigen- bzw. Nukleinsäurenachweis). Insbesondere der Nukleinsäurenachweis mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR, Real-Time-PCR) ist eine schnelle Nachweismethode, die durch entsprechende Modifikationen eine klare Differenzierung der Erreger ermöglicht. Serologische Untersuchungsmethoden können als Verlaufskontrolle eingesetzt werden.

Problematischer ist der Nachweis von viralen Erregern in Umweltproben. Hier fehlt in der Regel die Möglichkeit, anhand des klinischen Bildes die Erregersuche auf bestimmte Viren zu orientieren und einzugrenzen. Daher ist es oft notwendig, auf eine breite Palette an Erregern hin zu untersuchen. Neben dem Nukleinsäure- bzw. Antigennachweis ist es notwendig, auch den Nachweis der Lebensfähigkeit der Erreger durch Anzucht in Zellkultur oder im Tier (eventuell im bebrüteten Hühnerei) durchzuführen. Zu berücksichtigen ist dabei außerdem, dass Inhibitoren die Aussagekraft verschiedener Testverfahren beeinträchtigen und umfangreiche Kontrollen notwendig machen.

Aufgabe der eingesetzten Testverfahren ist es, mit hoher Spezifität und Sensitivität entweder die Anwesenheit eines bestimmten viralen Erregers zu belegen oder – soweit überhaupt möglich – vollständig auszuschließen. Die Analyse sowohl von klinischen als auch insbesondere von Umweltproben

erfordert zusätzlich zur labortechnischen Untersuchung eine gründliche Risikobewertung, die die Möglichkeit einer Infektionsgefahr oder Ausbreitung mit einschließt.

Seit den Anschlägen mit Anthraxsporen im Oktober 2001 in den USA wird zunehmend die mögliche Bedrohung der Bevölkerung durch terroristische Anschläge mit biologischen Agenzien diskutiert. Als „Waffen“ können Viren, Bakterien und Pilze, aber auch Toxine, die von Bakterien oder Pflanzen gebildet werden, eingesetzt werden. Solche Agenzien kommen in der Natur vor und man kann die Ausgangsmaterialien relativ einfach erlangen und unter geeigneten Bedingungen vermehren oder isolieren. Wie sich bei den o. g. Anschlägen in den USA gezeigt hat, kann schnell eine Überforderung des Gesundheitssystems eintreten, die durch das zu beobachtende Panikpotenzial noch verstärkt werden kann.

Eingruppierung von bioterroristisch relevanten Agenzien

In verschiedenen nationalen und internationalen Organisationen wird diskutiert, welche biologischen Agenzien sich für einen Anschlag besonders eignen. Immer wieder wird dabei die Liste der Centers for Disease Control (CDC; www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp) in den USA aufgeführt, welche die Agenzien in die Kategorien A, B und C (vgl. Tabellen 23 bis 25) unterteilt.

Kategorie A	Kritische Biologische Agenzien	
	leicht zu verbreiten und von Mensch zu Mensch übertragbar, hohe Mortalität , hohe Belastung für das Gesundheitssystem, hohes Panikpotenzial , spezielle Vorbereitung des öffentlichen Gesundheitswesens erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> • Variola-major-Virus (Pocken) • <i>Bacillus anthracis</i> (Anthrax) • <i>Yersinia pestis</i> (Pest) • <i>Clostridium botulinum</i>-Toxin (Botulismus) • <i>Francisella tularensis</i> (Tularämie) • Hämorrhagische Fieber-Viren (Ebola, Marburg, Lassa, Junin [Argentine hemorrhagic fever] und verwandte Viren)

Tab. 23 Kritische Biologische Agenzien (Kategorie A)

Kategorie B Kritische Biologische Agenzien		
	relativ leicht zu verbreiten, moderate Morbidität und niedrige Mortalität, spezielle Maßnahmen zur Diagnostik und Krankheitsüberwachung (natürliches Infektionsgeschehen)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Coxiella burnetii</i> (Q-Fieber) • <i>Brucella spec.</i> (Bruzellose) • <i>Burkholderia mallei</i> (Rotz) • <i>Burkholderia pseudomallei</i> (Pseudorotz) • Rizin-Toxin (<i>Ricinus communis</i>) • Epsilon-Toxin (<i>Cl. perfringens</i>) • Staphylococcal Enterotoxin B • Virale Enzephalitis-Viren (Togaviren; e.g. Venezuelan equine encephalitis virus, Eastern equine encephalitis virus, Western equine encephalitis virus)

Tab. 24: Kritische Biologische Agenzien (Kategorie B)

Kategorie C Kritische Biologische Agenzien		
	„Emerging“-Pathogene, vektorübertragene Infektionen, zur leichteren Verbreitung eventuell gentechnisch zu verändern, leicht herzustellen, hohe Morbidität und Mortalität, hohe Belastung des Gesundheitssystems	<ul style="list-style-type: none"> • Nipahvirus • Hantaviren • Krim-Kongo Hämorrhagisches Fiebvirus • FSMEV (TBE, tick-borne encephalitis viruses) • Gelbfiebvirus • multiresistente Tuberkulose-Erreger (TB)

Tab. 25: Kritische Biologische Agenzien (Kategorie C)

Die sog. Australia-Gruppe, die sich aus insgesamt 38 Staaten der Europäischen Union und weiteren europäischen sowie außereuropäischen Staaten wie den USA, Kanada, Australien und Japan zusammensetzt, hat weitere Maßnahmen zur Verhinderung der Verbreitung von biologischen Agenzien vorgeschlagen. Diese Liste ist weitaus umfassender als die mit den als Kategorie A bis C aufgeführten Agenzien und bewertet sowohl menschen- und tier- als auch pflanzenpathogene Erreger.

(http://www.australiagroup.net/en/biological_agents.html). In den Listen der Australia-Gruppe sind zusätzlich zu denen der CDC-Listen solche Agentien aufgeführt, die ein hohes krank machendes Potenzial haben, jedoch häufig vorkommen. Obwohl ein Teil dieser Agentien z. B. als Referenzmaterial für die Diagnostik benötigt wird, soll durch Restriktionen bei der Abgabe solcher Pathogene verhindert werden, dass sie an Personen und Institutionen gelangen, die sie für terroristische Anschläge nutzen könnten.

Vorbereitung auf Anschläge mit biologischen Agentien

Wie sich bei den Anschlägen mit Milzbrandsporen (Anthraxsporen) gezeigt hat, kann der Nachweis solcher Agentien verhältnismäßig lange dauern, was die Einleitung von Therapiemaßnahmen erheblich verzögern kann. Um auf solche Anschläge ausreichend gut vorbereitet zu sein, ist es notwendig, geeignete Strukturen zu entwickeln, um einen Anschlag erkennen, das Agens identifizieren und geeignete Interventionsmaßnahmen einleiten zu können.

Im Prinzip lassen sich zwei Szenarien darstellen: Man beobachtet Krankheitsfälle, bei denen die Vermutung besteht, dass sie auf einen Anschlag mit biologischen Agentien zurückzuführen sind. Oder es besteht der Verdacht, dass biologische Agentien für einen Anschlag eingesetzt wurden, ohne dass bis zu diesem Zeitpunkt Krankheitsfälle aufgetreten wären. So wurden 2001 bei dem Anschlag mit Milzbrandsporen Briefe mit waffenfähigen Anthraxsporen verschickt und auf den Inhalt dieser Briefe hingewiesen. Enthält ein solcher Drohbrief keinen ernst zu nehmenden Hinweis auf seinen Inhalt, so hat man im Gegensatz zu klinischen Verdachtsfällen in der Regel keinen Anhaltspunkt, um welchen Erreger oder welche Erregergruppe es sich in sog. Umweltproben handeln könnte. Obwohl der Absender des Briefes einen Hinweis geben kann, kann dieser jedoch auch irreführend sein, so dass man mit verschiedensten Methoden versuchen muss, das in solchen Anschlagbriefen vorhandene Material zu charakterisieren. Nur dann kann eine Risikobewertung durchgeführt werden, um einschätzen zu können, welche Gefahr von solchen Briefen für Personen ausgeht, die mit ihnen in Kontakt gekommen sind.

Welche Anforderungen werden an Nachweisverfahren für hoch pathogene Agentien im Falle eines Anschlages mit biologischen Waffen gestellt?

<i>Sensitivität:</i>	Es müssen sehr geringe Mengen erfasst werden können und es darf möglichst keine falsch negativen Ergebnisse geben.
<i>Spezifität:</i>	Es dürfen keine falsch positiven Ergebnisse auftreten, d. h. bei eng verwandten Erregern muss eine klare Differenzierung möglich sein.
<i>Dauer der Untersuchungen:</i>	Die Zeit zwischen der Anamnese bei klinischen Verdachtsfällen oder dem Auffinden von verdächtigen Umweltproben und der Ergebnismitteilung der Laboruntersuchungen muss möglichst kurz sein. Eine verlässliche Risikobewertung sollte innerhalb weniger Stunden möglich sein. Solche kurzen diagnostischen Analysezeiten sind anzustreben, um frühzeitig geeignete Interventionsmaßnahmen einleiten zu können.

Mittelfristig sollten für die Analyse von Umweltproben oder bei Ausbrüchen vor Ort weitgehend automatisierbare, leicht zu bedienende Analysegeräte entwickelt werden. Dazu bieten sich zurzeit verschiedene Plattformen der Chip-Technologie an.

Bei einer Reihe von Anschlägen mit biologischen Agenzien hat sich gezeigt, dass diese nicht vorher angekündigt wurden oder im Nachhinein nicht darauf hingewiesen wurde. Als Beispiele sei hier der Anschlag mit Salmonellen auf eine Reihe von Salatbars in Restaurants in Oregon, USA, zu nennen. Insgesamt erkrankten in der Stadt The Dalles 751 Personen an Salmonellose (Torok et al., 1997).

Im Falle dieses Salmonellenausbruchs wurde erst Jahre später durch ein Mitglied der Bhagvan-Shree-Raineesh-Sekte bekannt, dass damit eine regionale Wahl beeinflusst werden sollte, da Erkrankte nicht wählen gehen konnten. In einem zweiten Fall erkrankten 12 von 45 Labormitarbeitern an schweren Diarrhöen. Die Isolate der Erkrankten stellten sich als identisch mit einem seltenen, in diesem Labor vorhandenen Isolat von *Shigella dysenteriae* dar. Diese Shigellen konnten aus Muffins isoliert werden, so dass eindeutig belegt war, dass es sich hier um einen Anschlag mit Krankheitserregern handelte, der offensichtlich von einem Mitarbeiter des Labors ausging (Kolavic et al., 1997).

Wie man aus den genannten Anschlägen mit Milzbrandsporen, Salmonellen und Shigellen ableiten kann, können epidemiologische Beobachtungen Hinweise auf einen Anschlag mit biologischen Agenzien liefern. Beispiele für solche Hinweise sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

Epidemiologische Hinweise auf bioterroristische Anschläge

- Ausbrüche von Erkrankungen mit gleichen Symptomen in bestimmten Bevölkerungsgruppen
- zahlreiche Fälle von unerklärbaren Erkrankungen oder Todesfällen
- Auftreten von Erkrankungen in Altersgruppen, in denen die Erkrankung nicht zu erwarten ist
- unerwartet hohe Zahl von Erkrankungen
- ungewöhnliche Resistenzprofile, z. B. Antibiotikaresistenz
- ungewöhnliche Erkrankungen, die auf bestimmte Übertragungswege hinweisen
- Auftreten von Erkrankungen außerhalb von Endemiegebieten, z. B. virale hämorrhagische Fieber in Deutschland
- Übertragungen von Krankheiten durch Vektoren, die in der Region nicht verbreitet sind
- Auftreten neuer Varianten eines Erregers
- Auftreten von Menschenpocken (Variola; Smallpox)

Tab. 26: Epidemiologische Hinweise auf bioterroristische Anschläge

Diagnostik

Untersuchungen von Umweltproben

Aus den Erfahrungen mit den Milzbrandbriefen in den USA ist davon auszugehen, dass Postsendungen, die für einen Anschlag mit biologischen Agenzien eingesetzt werden, auch weitere Erreger enthalten können.

Bei der Untersuchung solcher Proben aus Briefen, kurz Umweltproben genannt, empfiehlt das Robert Koch-Institut ein stufenweises Vorgehen, um einen Erreger, der in einer solchen Sendung vorhanden sein kann, zu identifizieren und zu charakterisieren:

1. Aufbereitung der Proben für eine erste orientierende Diagnostik:
 - Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop
 - Untersuchungen mit dem Lichtmikroskop (Bakterioskopie)
2. Anzucht von Erregern aus dem Probenmaterial

3. Molekulare Untersuchungen mit Hilfe der PCR und der Sequenzierung
4. Einsatz von serologischen Untersuchungsmethoden

Mit Hilfe der mikroskopischen Untersuchungsmethoden sind eine orientierende Diagnostik und eine erste Risikobewertung möglich (Abb. 56). Nach Fixierung des Materials z. B. aus verdächtigen Briefen – verwendet wird eine gepufferte Formaldehydlösung (10 Prozent Formaldehyd, pH 7.2) – werden die Proben für die EM und die Lichtmikroskopie aufbereitet und untersucht (Gelderblom, Bannert & Pauli, 2007). Aus Untersuchungsergebnissen kann eine erste Risikobewertung durchgeführt werden:

- Enthält die Probe biologisches Material (Bakterien, Sporen, Viren)?
- Wie hoch ist die Belastung mit diesen Agenzien?
- Wie ist die Beschaffenheit der Probe; besteht der Verdacht, dass es sich um waffenfähige Präparate handelt?

Parallel zu diesen Arbeiten werden Anzuchtversuche durchgeführt. Diese beschränken sich, wenn durch die mikroskopischen Untersuchungen keine zusätzliche Verdachtsdiagnose gestellt wird, in der Regel auf den Nachweis von hoch pathogenen Bakterien. Hierzu werden geeignete Festmedien (Agarplatten) und Flüssigkulturen angelegt. Das Wachstum von Kolonien wird nach mikrobiologischen Kriterien beurteilt und im Verdachtsfall eine molekulare Analyse mit Hilfe von Nukleinsäurenachweisverfahren (NAT) wie der Polymerasekettenreaktion (PCR) oder der quantitativen PCR (Real-Time-PCR) durchgeführt. Letztere Methode kann auch am Ausgangsmaterial durchgeführt werden, wenn sich aus den mikroskopischen Untersuchungen der Verdacht auf eine erkennbare Belastung durch Bakterien, Sporen oder Viren ergibt. Insbesondere die Elektronenmikroskopie ist in der Lage, wertvolle Hinweise für das weitere Vorgehen zu geben, wenn anhand von Untersuchungsergebnissen eine morphologische Eingruppierung des Erregers möglich ist (z. B. Hinweis auf Pockenviren).

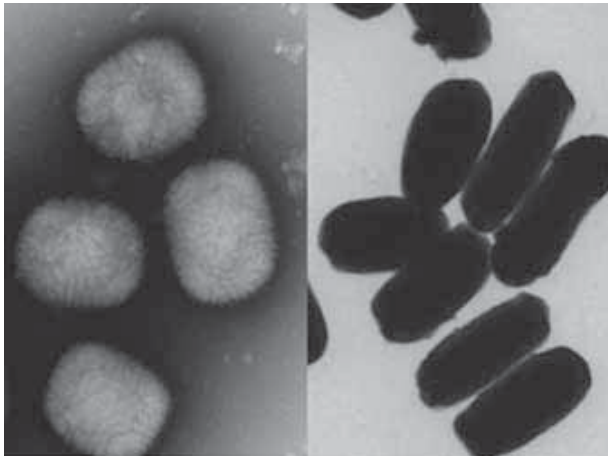


Abb. 56: Nachweis von Viren und Sporen in der Elektronenmikroskopie. Links: negativkontrastierte Orthopocken-Viren, rechts: Sporen von *Bacillus anthracis* in Negativkontrastierung. (Aufnahmen H. R. Gelderblom, Robert Koch-Institut).

Untersuchung von klinischen Proben

Treten Krankheitsfälle auf, so geben die klinischen Symptome Hinweise darauf, um welche Krankheitserreger es sich handeln könnte. Hier kann dann eine gezielte Differentialdiagnostik durchgeführt werden. Als Beispiel sei hier die Diagnostik und Differentialdiagnostik von Pocken des Menschen angeführt, wie sie vom Robert Koch-Institut in Abstimmung mit den Fachgesellschaften empfohlen wird: www.rki.de/cln_151/nn_494682/DE/Content/Infekt/Biosicherheit/Erreger/dl__pocken,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/dl_pocken.pdf.

Obwohl Anschläge mit Menschenpocken als unwahrscheinlich angesehen werden, stellen Infektionen mit deren Erreger eine der größten potenziellen Bedrohungen dar. Menschenpocken sind hoch kontagiös und breiten sich von Mensch zu Mensch aus. Nachdem die WHO die Pocken im Jahre 1979 als ausgerottet proklamiert hatte, wurden die Impfungen mit Vacciniavirus gegen Menschenpocken weltweit eingestellt, d. h. die unter 25 bis 30-Jährigen haben keinen Impfschutz mehr. Schätzungen gehen davon aus, dass bei einem Pockenvirusausbruch etwa 30 Prozent der ungeimpften Infizierten an der Krankheit versterben werden. Besonders im Hinblick auf die zwar bestehenden Interventionsmöglichkeiten – in Deutschland wurden für die Bevölkerung hundert Millionen Impfdosen an Vacciniavirus beschafft –, jedoch verbunden mit einer verhältnismäßig hohen Nebenwirkungsrate bei einer Impfung, muss eine verlässliche und zügige Diagnostik für Pockenviren vorgehalten werden.

Bei einem klinischen Verdacht auf eine Pockenvirusinfektion hat die Probengewinnung einen zentralen Stellenwert: Um eine stufenweise Diagnostik unter Berücksichtigung der Eingruppierung des Pockenerregers *Variola major* in die höchste Sicherheitsstufe (Risikogruppe 4) zu ermöglichen, wird vom RKI vorgeschlagen, bereits am Krankenbett Materialien nicht nur zu gewinnen, sondern auch gleich für die verschiedenen Untersuchungsmethoden vorzubereiten. Folgende Materialien können verwendet werden: Blut, Rachenabstriche, Vesikelinhalt und Krusten. Für die Elektronenmikroskopie wird das Material mit gepuffertem Formaldehyd (zwei bis vier Prozent) fixiert. Für die PCR erfolgt die Inaktivierung einer zweiten Probe mit geeigneten Reagenzien wie z. B. Guanidiniumisothiocyanathaltigem Puffer. Die Aufarbeitung der Nukleinsäure erfolgt dann nach Standardmethoden.

Der Vorteil dieser „bedside“-Vorbereitung der Proben ist, dass die nachfolgenden Untersuchungen mit der EM und der PCR unter „normalen“ Laborbedingungen (Sicherheitsstufe 2) erfolgen können, wohingegen der Umgang mit lebenden Variolaviren unter der Sicherheitsstufe 4 erfolgen muss. Mit der EM kann anhand der Morphologie eine erste Differenzierung der Erreger erfolgen. Neben bakteriellen Erregern sind differentialdiagnostisch Herpesviren, Orthopockenviren und Parapockenviren in Betracht zu ziehen.

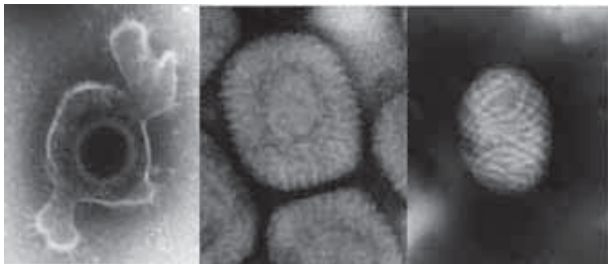


Abb. 57: EM-Differenzierung von Herpesviren (linkes Bild), Orthopockenviren (Mitte) und Parapockenviren (rechts); EM-Aufnahme von negativ kontrastierten Viruspartikeln. (Aufnahmen H.R. Gelderblom).

Die Elektronenmikroskopie ermöglicht lediglich eine morphologische Differenzierung (Abb. 57). Eine weitere Charakterisierung der Erreger erfolgt nach dem heutigen Stand der Technik mit molekularen Methoden.

Orthopockenviren, zu denen das menschliche Pockenvirus, *Variola major*, gruppiert wird, lassen sich mit dem EM nicht weiter differenzieren. Da mehrere Vertreter der Orthopocken in der Lage sind, Menschen zu infizieren (vgl. Tab. 27) und unter bestimmten Bedingungen auch zu generalisieren (z. B. Affenpocken- oder Vacciniavirus bzw. Kuhpockenvirus bei Immunsupprimierten), müssen validierte Verfahren zur Differenzierung der Orthopockenviren mit NAT wie PCR oder Real-Time-PCR mit anschließender Sequenzierung und Stammbaumanalyse zur Verfügung stehen (Nitsche, Ellerbrok & Pauli, 2004).

Virus	Wirt(e)	Wirtsbereich
Variola	Mensch	eng
Vaccinia	Mensch, Büffel, Kuh, Schwein, Kaninchen, natürlicher Wirt: unbekannt	breit
Affenpocken	Mensch, Menschenaffen, Affen, natürlicher Wirt: Eichhörnchen, Nager?	breit
Kuhpocken	Mensch, Katzen, Kuh, Ratte, natürlicher Wirt: Nager?	breit
Kamelpocken	Kamel	eng
Ectromelia	Mäuse, natürlicher Wirt: Wühlmäuse?	eng
Waschbärpocken	Waschbär (raccoon)	breit?
Wühlmauspocken	Wühlmäuse (vole)	eng
Uasin-Gisha-Pocken	Pferd, natürlicher Wirt: unbekannt	mittel
Taterapocken	Tatera kempi (Gerbil)	eng

Tab. 27: Wirtsspektrum von Orthopockenviren

Kriterien für die Bewertung von Ergebnissen in der Pockenvirusdiagnostik

Klinische Proben:

- EM: Nachweis von Orthopockenviren = Verdacht auf Pockenvirusinfektion
 PCR: positiv in validierter PCR für Variolavirus: Real-Time-PCR oder PCR mit Sequenzierung und phylogenetischer Analyse = bestätigt positiv

Umweltproben:

- EM: Nachweis von Orthopockenviren = Verdacht auf Vorliegen von menschlichen Pockenviren
 PCR: positiv in validierter PCR für Variolavirus = begründeter Verdacht auf Vorliegen von Variolavirus

Nachweis von lebensfähigen Pockenviren durch Anzucht in Zellkultur und Bestätigung Variolavirus durch PCR (Real-Time-PCR oder PCR mit Sequenzierung und phylogenetischer Analyse) = bestätigt positiv.

Eine dritte Probe bleibt unbehandelt und kann für weitere Untersuchungen wie die Anzucht eingesetzt werden.

Anforderungen an die Nachweisverfahren

Prinzipiell müssen alle diagnostischen Nachweisverfahren validiert und möglichst über externe Qualitätssicherungsmaßnahmen überprüft sein. Um die ständige Einsatzbereitschaft der Diagnostik für hochpathogene Erreger gewährleisten zu können, sollte angestrebt werden, diese Nachweisverfahren z. B. bei klinischen Proben einzusetzen. Im Rahmen der Pockenvirusdiagnostik kommen dabei klinische Bilder in Frage, die eine Differenzialdiagnostik für Orthopockenviren, Parapockenviren und Herpesviren erfordern. Anhand solcher Proben kann einerseits die Zuverlässigkeit der Nachweisverfahren und andererseits die Zeit bis zur Erstellung des Befundes überprüft werden. Dies lässt sich z. B. im Rahmen von Konsiliartätigkeiten durchführen, etwa im Konsiliarlabor für Pockenviren des Robert Koch-Instituts.

In den bisher untersuchten Einsendungen zur Abklärung, ob eine Infektion mit Ortho- oder Parapockenviren bei einem Patienten vorliegt, konnte mit dem am RKI etablierten diagnostischen Ansatz (EM und NAT-Verfahren) bereits etwa neunzig Minuten nach Eingang der Probe eine morphologische Charakterisierung durch EM erfolgen. Bei einer fixierten Probe ist ein erster orientierender Befund bereits in weniger als zwanzig Minuten möglich. Die molekulare Charakterisierung war 270–300 Minuten nach Eingang der Probe abgeschlossen. Die Ergebnisse in beiden Verfahren werden dann zur endgültigen Befundung eingesetzt und dem Einsender umgehend mitgeteilt.

Ausblick

In verschiedenen Expertenlaboratorien sind Methoden zum Nachweis von Agenzien etabliert, die für bioterroristische Anschläge eingesetzt werden können. Dies umfasst sowohl die in Kategorien A bis C eingruppierten Erreger als auch solche, die in der Liste der Australia-Gruppe aufgeführt sind.

Kurz- bis mittelfristig müssen die in den verschiedenen Expertenlaboratorien etablierten und dort häufig nur intern validierten Nachweisverfahren durch externe Qualitätssicherungsmaßnahmen (EQA), z. B. durch Ringversuche, im Hinblick auf ihre Sensitivität und Spezifität überprüft werden. Da in den verschiedenen Ländern nur jeweils wenige Laboratorien entsprechende Nachweisverfahren vorhalten, muss eine europäische, wenn nicht sogar weltweite Initiative zur EQA etabliert werden.

Fernziel der Diagnostik von hoch pathogenen Erregern sollte die Entwicklung von diagnostischen Chips sein, die in der Lage sind, in einer Art Screeningverfahren möglichst vor Ort in Umwelt- oder klinischen Proben eine große Anzahl von Erregern oder Toxinen zu erkennen. Die Ergebnisse aus dem Screeningverfahren müssen jedoch von benannten Expertenlaboratorien überprüft und bestätigt werden, ehe die notwendigen Interventionsmaßnahmen ergriffen werden.

Literaturhinweise

GELDERBLOM, H. R., BANNERT, N. & PAULI, G. (2007). „Arguments pro disinfection in diagnostic electron microscopy: a response to Madeley and Biel.“ *J.Infect.*, 54(3), 307-308.

KOLAVIC, S. A., KIMURA, A., SIMONS, S. L., SLUTSKER, L., BARTH, S. & HALEY, C. E. (1997). „An outbreak of *Shigella dysenteriae* type 2 among laboratory workers due to intentional food contamination.“ *JAMA.*, 278(5), 396-398.

NITSCHKE, A., ELLERBROK, H. & PAULI, G. (2004). „Detection of orthopoxvirus DNA by Real-Time-PCR and identification of variola virus DNA by melting analysis.“ *J.Clin.Microbiol.*, 42(3), 1207-1213.

TOROK, T. J., TAUXE, R. V., WISE, R. P., LIVENGOD, J. R., SOKOLOW, R., MAUVAIS, S. et al. (1997). „A large community outbreak of salmonellosis caused by intentional contamination of restaurant salad bars.“ *JAMA.*, 278(5), 389-395.